



Recién nacida con litemia en rango tóxico. ¿Debemos retirar la lactancia materna?

Roberto Ortiz Movilla^a, M.^a del Carmen Muñoz Labián^b, Miguel Sánchez Mateos^b,
Miguel Ángel Marín Gabriel^a

Publicado en Internet:
27-septiembre-2024

Roberto Ortiz Movilla:
roberto.ortiz@salud.madrid.org

^aUnidad de Neonatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. España
^bUnidad de Neonatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. España.

Resumen

El litio forma parte habitual del tratamiento para el trastorno bipolar. Se excreta a través de la leche materna y, clásicamente, se recomendaba a las madres con esta terapia que suspendieran la lactancia materna debido a los potenciales efectos adversos graves de este fármaco en el lactante. Más recientemente, se ha demostrado que los niveles plasmáticos de litio en los niños expuestos son generalmente bajos y bien tolerados, por lo que, en casos seleccionados, se puede mantener la lactancia materna y realizar un seguimiento clínico y analítico estrecho al niño con medición de la función tiroidea, renal y realización de litemias seriadas. Presentamos el caso clínico de una recién nacida a término, hija de madre con trastorno bipolar en tratamiento con litio y con lactancia materna exclusiva a demanda, que en la segunda semana de vida mostró unos niveles tóxicos de litio en plasma con ausencia de sintomatología. Una investigación cuidadosa del caso reveló que la litemia estaba falsamente elevada debido a una recogida incorrecta de la muestra sanguínea en un recipiente que contenía heparina-litio como anticoagulante. Se revisarán las circunstancias del caso, así como las recomendaciones actuales sobre toma de litio por parte de las madres y el amamantamiento de sus hijos.

Palabras clave:

- Lactancia materna
- Litio
- Recién nacido

Newborn with lithium levels in toxic range. Should we stop breastfeeding?

Abstract

Lithium is a common part of the treatment for bipolar disorder. It is excreted through breast milk, and traditionally, mothers undergoing this treatment were advised to discontinue breastfeeding due to the potential serious adverse effects of this medication on the infant. More recently, it has been demonstrated that plasma lithium levels in exposed children are generally low and well tolerated, so, in selected cases, breastfeeding can be maintained, and close clinical and analytical monitoring of the child can be conducted, including measurement of thyroid and renal function, and serial lithium levels. We present a clinical case of a full-term newborn, born to a mother with bipolar disorder receiving lithium treatment, exclusively breastfed on demand, who in the second week of life showed toxic levels of lithium in plasma with no symptoms. Careful investigation of the case revealed that the elevated lithium levels were falsely elevated due to incorrect collection of the blood sample in a container containing lithium-heparin as an anticoagulant. The circumstances of the case will be reviewed as well as current recommendations on lithium intake by mothers and breastfeeding of their children.

Key words:

- Breastfeeding
- Lithium
- Newborn

Cómo citar este artículo: Ortiz Movilla R, Muñoz Labián MC, Sánchez Mateos M, Marín Gabriel MA. Recién nacida con litemia en rango tóxico. ¿Debemos retirar la lactancia materna? Rev Pediatr Aten Primaria. 2024;26:285-90. <https://doi.org/10.6014/7/24988d9a>

INTRODUCCIÓN

El litio forma parte del tratamiento habitual del trastorno bipolar, afectación mental potencialmente grave caracterizada por episodios de manía, depresión, hipomanía y cuadros mixtos. Sus mecanismos específicos de acción en la estabilización del estado del ánimo no están todavía bien establecidos. A nivel neuronal reduce los neurotransmisores excitatorios, incrementando los inhibitorios, además de alterar la señal intracelular a través del sistema de segundos mensajeros vía fosfatidilinositol¹. Suministrado como carbonato de litio se absorbe rápidamente vía oral (1-3 horas en preparaciones estándar y 4-4,5 horas en aquellas de liberación retardada), y circula plasmáticamente sin unión a proteínas, eliminándose casi exclusivamente vía renal, con una vida media de 18-24 horas¹. Tiene un rango terapéutico estrecho, con valores plasmáticos adecuados (litemias) entre 0,5-1,2 mmol/l, aunque generalmente en la fase de mantenimiento de la enfermedad la concentración óptima en plasma oscila entre 0,5 y 0,8 mmol/l. Su uso durante la gestación se ha asociado a un mayor riesgo de defectos teratogénicos, especialmente cardiacos². Este riesgo puede minimizarse con una reducción de la dosis del fármaco administrado durante el primer trimestre y el mantenimiento de niveles plasmáticos en el margen más bajo del rango terapéutico durante la gestación, además de con un seguimiento individualizado de la madre y del feto. Hay que tener en cuenta, además, que la suspensión del tratamiento durante el embarazo puede llevar a recaídas del trastorno de base de la gestante³.

Asimismo, el litio se excreta en la leche humana debido a su bajo peso molecular y a la ausencia de unión plasmática a proteínas. La cantidad de este elemento que puede pasar al lactante depende de muchos factores: volumen de leche ingerido, tipo de leche –calostro vs. leche madura–, número de tomas, capacidad de vaciado del pecho, etc.³. Esta variabilidad en la transferencia, y la posibilidad de absorción del fármaco por parte del lactante, hace que algunas guías clínicas contraindiquen su uso

durante el amamantamiento, debido a la posibilidad de efectos secundarios en el niño, estando descritas alteraciones de la función tiroidea, renal, hipotermia, cianosis e hipotonía. Clásicamente, se ha recomendado lactancia artificial en madres con este tratamiento para evitar estos potenciales efectos adversos. Sin embargo, diferentes estudios han observado que los niveles de litio en la leche materna y el plasma de lactantes expuestos son en general bajos y bien tolerados, estimándose su concentración en la leche como la mitad de la plasmática materna^{4,5}. Se calcula que las concentraciones de litio en plasma de lactantes alimentados con leche materna y cuyas madres toman este fármaco serían a su vez la mitad de las encontradas en la leche y, por tanto, una cuarta parte de las concentraciones plasmáticas maternas⁴. Además, hijos de madres que han tomado litio durante la gestación y el amamantamiento no han presentado problemas clínicos ni a corto ni a largo plazo. Por otra parte, la sustitución de este fármaco por otros eutimizantes durante el embarazo o lactancia puede no ser posible o empeorar la enfermedad materna. Por todos estos motivos, además de por el beneficio psicológico que la lactancia materna aporta, algunos autores postulan mantener el tratamiento con litio durante la gestación y el amamantamiento en neonatos sanos a término, especialmente en mujeres que toman este fármaco como monoterapia, considerándolo una opción segura en aquellas madres que lo desean, tras una discusión detallada de los beneficios y riesgos de la decisión y con un seguimiento estrecho materno, fetal y del niño^{6,7}. Este seguimiento debe incluir controles clínicos y analíticos al lactante con determinaciones periódicas de litemia, función tiroidea y renal. En nuestro centro se ofrece esta posibilidad a las madres en tratamiento con litio que desean amamantar a sus hijos. Presentamos el caso de una recién nacida seguida en nuestro hospital, hija de una madre en tratamiento con litio durante la gestación y que mostró niveles plasmáticos extremadamente elevados de este fármaco en el primer control analítico realizado, sin presentar ninguna sintomatología asociada.

CASO CLÍNICO

Recién nacida a término de peso adecuado (39 semanas, 3178 g), hija de una madre con trastorno bipolar en tratamiento con carbonato de litio durante la gestación (inicialmente 900 mg/día, precisando subir en el último trimestre a 1200 mg/día por presentar litemias en rango bajo). La madre había tomado también este fármaco en una gestación previa, manteniendo una lactancia materna prolongada (2,5 años), sin que su primer hijo presentase ninguna alteración en el seguimiento posterior. El embarazo actual fue controlado, de curso normal, salvo diabetes gestacional insulino dependiente. Las ecografías gestacionales fueron también normales y las litemias maternas se mantuvieron en rango terapéutico. La niña nació tras parto eutócico, sin precisar reanimación y con exploración física normal. Durante su estancia en la maternidad mantuvo glucemias normales y se alimentó con lactancia materna exclusiva a demanda, presentando una exploración física normal sin mostrar en ningún momento hipotonía, cianosis, hipotermia o letargia. Fue dada de alta a su domicilio a las 48 horas de vida con control clínico y analítico estrecho.

Acudió a los 9 días de vida a revisión con un peso de 3340 g, lactando al pecho exclusivamente. La exploración física seguía siendo normal y no presentaba ninguna sintomatología sugestiva de intoxicación por litio. Los controles bioquímicos realizados en ese momento mostraron valores normales de glucosa, creatinina, albúmina, iones, transaminasas, TSH y T4 libre. Sin embargo, los niveles de litio en sangre neonatal fueron de 4,51 mmol/l, confirmados en un segundo control (4,23 mmol/l). Estos valores eran compatibles con intoxicación grave por litio eventualmente susceptible de tratamiento hospitalario con retirada de la lactancia materna, monitorización cardiorrespiratoria estrecha, hidratación intravenosa e incluso técnicas de depuración extrarrenal. La litemia materna realizada en paralelo estaba dentro del rango terapéutico (1,06 y 0,93 mmol/l, respectivamente).

Dada la normalidad de los datos clínicos de la recién nacida y la disparidad de cifras de litemia materna y neonatal, se analizaron las circunstancias del procesamiento sanguíneo y se determinó que las muestras sanguíneas neonatales habían sido recogidas en un tubo con heparina-litio. A pesar de la poca evidencia existente en la literatura, se constataron casos similares en los que los análisis de las muestras recogidas con este anticoagulante mostraron elevaciones plasmáticas facticias de los niveles de litio con concentraciones ocasionalmente en rango tóxico⁸, por lo que se realizó otra extracción a la niña, enviando esta vez al laboratorio la sangre en tubo seco. El valor plasmático de litio fue de 0,3 mmol/l, por debajo del rango terapéutico y más concordante con la litemia materna. Se aconsejó, por tanto, no suspender la lactancia materna, y se procedió a continuar el seguimiento en la lactante. A la madre se le redujo la dosis de litio nuevamente a 900 mg/día. En los siguientes meses la evolución clínica de la niña fue satisfactoria, con adecuada ganancia ponderal, exploración física sin hallazgos significativos y controles analíticos seriados, incluyendo litemias, normales.

DISCUSIÓN

Este caso muestra una elevación facticia de la litemia neonatal debido al procesamiento de la muestra sanguínea en tubos con heparina-litio. La forma más habitual de determinar la concentración plasmática de este elemento es utilizando un reactivo de litio, método espectrofotométrico que puede adaptarse con facilidad a los analizadores químicos clínicos automatizados. El litio presente en la muestra reacciona con un compuesto de porfirina sustituida en un pH alcalino, produciendo un cambio en la absorbancia directamente proporcional a la concentración de litio en la muestra. Se recomienda para su análisis la utilización de tubos plásticos con heparina sódica o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulantes, puesto que si se utiliza para la recogida de la muestra tubos con heparina-litio como anticoagulante,

esta reacciona con el compuesto de porfirina sustituida, produciendo una falsa elevación de las concentraciones de litio⁸.

Aunque, en nuestro conocimiento, este es el primer caso de hiperlitemia facticia neonatal descrito en nuestro país, existen otros casos publicados en la literatura científica en los que se han descrito errores en la interpretación de las concentraciones plasmáticas de litio debido a la incorrecta recogida de la muestra en tubos con heparina-litio, tanto en niños como adultos⁸⁻¹². Cuando a estas concentraciones, inusualmente elevadas y en rango tóxico, se suma la presencia de sintomatología sugerente de intoxicación por litio, algunos pacientes han llegado a precisar medidas terapéuticas agresivas, incluyendo técnicas de depuración extrarrenal, con el consiguiente daño potencial por la utilización de métodos invasivos de tratamiento no necesarios. Estos hallazgos han sido descritos en diferentes rangos de edad, también en recién nacidos, los cuales precisaron en ocasiones monitorización estrecha y fluidoterapia, pues mostraban sintomatología, inespecífica pero compatible, de intoxicación por litio (tremulaciones, rechazo de alimentación, hipotonía), coincidiendo con las cifras de litemia falsamente elevadas^{11,12}. En el caso que presentamos, y antes de poder determinar que las cifras plasmáticas de litio no eran correctas debido al procesamiento de la muestra, se planteó la posibilidad de ingresar a la recién nacida para monitorización cardiorrespiratoria, retirar la lactancia materna y administrar sueroterapia intravenosa hasta objetivar un descenso de la litemia. Por suerte, estas intervenciones no se llevaron a cabo.

Creemos que es importante difundir este caso clínico para resaltar dos hechos importantes: en primer lugar, que la lactancia materna en hijos de madre que toman litio se puede mantener en casos seleccionados realizando un estrecho seguimiento clínico y analítico al lactante. En el caso clínico que aquí presentamos, tras una información prenatal adecuada, conociendo los posibles efectos adversos del fármaco, así como los controles que era preciso realizar al lactante, la madre decidió llevar a cabo una lactancia materna exclusiva, sin

duda animada también por la ausencia de problemas en el seguimiento y la evolución de su hijo mayor, al que también había alimentado al pecho exclusivamente. La recomendación de retirar la lactancia materna y administrar lactancia artificial a los hijos de madre con tratamiento con litio, recogida por algunas guías clínicas, se basa en la presencia de sintomatología grave (cianosis, hipotonía) en casos publicados hace más de 40 años en lactantes con litemias muy elevadas⁷. Sin embargo, a la luz de los conocimientos actuales, esta recomendación debe quedar en entredicho, ya que otros autores han podido demostrar que las concentraciones plasmáticas de litio en lactantes cuyas madres recibían este tratamiento suelen ser bajas y bien toleradas. Un reciente estudio retrospectivo y unicéntrico que incluyó 30 lactantes amamantados al pecho, cuyas madres estaban en tratamiento con litio y con una mediana de seguimiento de 40 días por cada niño, objetivó que los niveles de litio en los lactantes tendían a estabilizarse a partir de las primeras semanas de vida y no se reportaron efectos adversos graves ni remarcables en ninguno de los niños analizados¹³. Gehrman y cols. tampoco objetivaron problemas clínicos ni de crecimiento o desarrollo neurológico en una serie corta de casos de recién nacidos seguidos por este mismo motivo¹⁴. Por otro lado, una revisión sistémica que analizó datos de 13 estudios o comunicaciones de casos con 39 pares madre-hijo incluidos³, concluyó que la concentración media de litio en plasma de los lactantes era de 0,23 mmol/l (0,03-1,4), con una relación de litemia plasmática en los niños/madres de 0,28 (0,04-2). Aunque los estudios en los que se sustenta esta revisión son muy heterogéneos, los autores concluyen que en la mayoría de los casos revisados los valores de litemia en los lactantes estuvieron por debajo de 0,3 mmol/l, lo que puede dar una idea indirecta de seguridad del fármaco. Tan solo en un 15% de los casos (6/39) se reportaron valores plasmáticos de litio en los lactantes por encima de esta cifra, y únicamente dos de ellos mostraron sintomatología sugerente de intoxicación por el fármaco, asociándose uno de los casos a valores elevados de litemia materna (1,5 mmol/l), y el otro, a deshidratación en un

lactante de dos meses de vida. Ambos casos fueron comunicados en los años 70 del pasado siglo³. Por otra parte, de los 33 casos analizados con litemias menores de 0,3 mmol/l, tres casos tuvieron alteraciones renales o tiroideas transitorias^{3,4}, y dos mostraron pérdidas de peso excesivas en la primera semana de vida. En este último supuesto ambas madres estaban con politerapia con litio y antidepresivos^{3,6}. Es por tanto crucial seleccionar los casos en los que mantendremos la lactancia materna: recién nacidos sanos, preferiblemente a término, sin evidencia de alteración o inmadurez en la función renal que pueda condicionar un retraso en la eliminación del litio, preferiblemente en madres con monoterapia, con un buen control de la enfermedad y que puedan realizar un adecuado seguimiento del niño.

El segundo hecho a resaltar es que debemos ser prudentes al valorar los valores plasmáticos de litio en el seguimiento de estos pacientes, verificando que la recogida de la muestra haya sido en tubos secos o con heparina sódica o EDTA como anticoagulantes y evitando el uso de aquellos con heparina-litio, que pueden dar lugar a falsas elevaciones de la litemia. Se debe, por tanto, revisar cuidadosamente el procedimiento de recogida y procesamiento de la muestra, especialmente en aquellos casos que muestren una disparidad entre los valores encontrados y la clínica observada. Esta revisión puede evitar que llevemos a tomar medidas de tratamiento inadecuadas y potencialmente dañinas en estos niños.

CONCLUSIÓN

En casos seleccionados, con un manejo multidisciplinar que incluya a obstetras, pediatras y psiquiatras, y un seguimiento clínico y analítico adecuado, se puede mantener la lactancia materna en madres que estén tomando litio. El procesamiento de la muestra sanguínea para la determinación de los valores plasmáticos de litio debe realizarse siempre evitando su recogida en tubos que tengan heparina-litio como anticoagulante.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido de forma equivalente en la elaboración del manuscrito publicado.

Los autores han remitido un formulario de consentimiento de los padres/tutores para publicar información de su hijo/a.

ABREVIATURAS

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético • **mmol:** milimoles • **pH:** potencial de hidrógeno • **T4:** tiroxina • **TSH:** hormona estimulante de la tiroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. 2013;27(2):135-53. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0039-0>
2. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninoto I, Miola A, Anastasia A, et al. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry*. 2020;177(1):76-92. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030228>
3. Imaz ML, Torra M, Soy D, García Esteve I, Martín Santos R. Clinical Lactation Studies of Lithium: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2019;10:1005. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01005>
4. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):342-5. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.342>

5. Tanaka T, Moretti ME, Verjee ZH, Shupak M, Ivanyi KE, Ito S. A pitfall of measuring lithium levels in neonates. *Ther Drug Monit*. 2008;30(6):752-4. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181898978>
6. Bogen DL, Sit D, Genovese A, Wisner KL. Three cases of lithium exposure and exclusive breastfeeding. *Arch Womens Ment Health*. 2012;15(1):69-72. <https://doi.org/10.1007/s00737-012-0257-3>
7. Marín Gabriel MA, Malalana Martínez A, Olza Fernández I. Lactancia materna y tratamiento con litio. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(2):e319-e321. <https://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e319>
8. Brizzee I, Stone A, Palmer MC. False lithium toxicity secondary to lithium heparin test tube: A case report and review. *Ment Health Clin*. 2020;10(3):90-94. <https://doi.org/10.9740/mhc.2020.05.090>
9. Wills BK, Mycyk MB, Mazor S, Zell Kanter M, Brace I, Erickson T. Factitious lithium toxicity secondary to lithium heparin containing blood tubes. *J Med Toxicol*. 2006;2(2):61-3. <https://dx.doi.org/10.1007/BF03161172>
10. Chung P, Dinh K, Ruiz B, Schepcoff S, Mak G. Lithium toxicity: true or false? *Chest*. 2016;150(4):418A. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.431>
11. Malzacher A, Engler H, Drack G, Kind C. Lethargy in a newborn: lithium toxicity or lab error? *J Perinat Med*. 2003;31(4):340-2. <https://doi.org/10.1515/JPM.2003.049>
12. Arslan Z, Athiraman NK, Clark SJ. Lithium toxicity in a neonate owing to false elevation of blood lithium levels caused by contamination in a lithium heparin container: case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36(3):240-2. <https://doi.org/10.1179/2046905515Y.0000000050>
13. Heinonen E, Tötterman K, Bäck K, Sarman I, Svedenkrans J, Forsberg I. Lithium use during breastfeeding was safe in healthy full-term infants under strict monitoring. *Acta Paediatr*. 2022;111(10):1891-8. <https://doi.org/10.1111/apa.16444>
14. Gehrman A, Fiedler K, Leutritz AL, Koreny C, Kittel-Schneider S. Lithium Medication in Pregnancy and Breastfeeding-A Case Series. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):634. <https://doi.org/10.3390/medicina57060634>